

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“CURSO CLÍNICO, PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO
DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO DE
ENERO 2006 A DICIEMBRE 2011”**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

PRESENTA

M.C. MELISA FABIOLA NAJERA CASTILLO

DIRECTOR DE TESIS

E. EN PED. ISIDORO TEJOCOTE ROMERO

ASESOR DE TESIS

M. EN I.C. GUSTAVO GABRIEL MENDIETA ALCÁNTARA

REVISORES DE TESIS

M. EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTÍNEZ

M. EN C.S. MA. DEL CARMEN FUENTES CUEVAS

E. EN PED. RIGOBERTO GARCÍA RIVERA

E. EN PED. ENRIQUETA REYES BRAVO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO.

2013



**“CURSO CLÍNICO, PRONÓSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO
DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO DE
ENERO 2006 A DICIEMBRE 2011”**



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A DIOS

POR MI VIDA, POR PERMITIRME CULMINAR CON ENTREGA, DEDICACIÓN Y PACIENCIA ESTA ETAPA DE MI CARRERA PROFESIONAL.

A MIS PADRES

POR APOYARME Y ALENTARME BRINDÁNDOME SIEMPRE SU AMOR, CONFIANZA Y COMPRENSIÓN, POR SER MI EJEMPLO DE VIDA.

A MI HERMANA

POR SER UNO DE LOS PILARES MAS IMPORTANTES PARA SUPERARME, POR SU GRAN AMOR Y POR ENTENDER EL PORQUÉ DE MIS AUSENCIAS.

A MIS AMIGOS

POR COMPARTIR SUS VIVENCIAS, CARÍÑO Y ESTAR AHÍ CUANDO LOS HE NECESITADO.

A MIS MAESTROS MÉDICOS

POR HABER SEMBRADO EN MÍ LOS CONOCIMIENTOS Y EL AMOR HACIA LA PEDIATRÍA.

AL MÉDICO ISIDORO TEJOCOTE ROMERO

POR ACEPTAR DIRIGIRME EN ESTE PROYECTO, BRINDÁNDOME SU TIEMPO, DEDICACIÓN, AMISTAD Y CONOCIMIENTOS, ADQUIRIENDO EL COMPROMISO DE NO DEFRAUDARLO.



ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| RESUMEN | 5 |
| 1. MARCO TEÓRICO..... | 6 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 19 |
| 3. JUSTIFICACIONES | 21 |
| 4. OBJETIVOS | 22 |
| 5. METODOLOGÍA..... | 23 |
| 6. IMPLICACIONES ÉTICAS | 26 |
| 7. RESULTADOS | 27 |
| 8. DISCUSIÓN | 40 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 42 |
| 10. RECOMENDACIONES | 43 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA | 44 |
| 12. ANEXOS | 49 |



RESUMEN

Najera Castillo Melisa Fabiola. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Introducción: El LH comprende el 6.6% de los cánceres pediátricos, es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en la población pediátrica en México. Es una patología de excelente pronóstico y con mayor porcentaje de vida dentro del grupo de los tumores sólidos

Objetivo: Identificar el curso clínico, evolución, factores pronósticos y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin de la población pediátrica del Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México

Material y Métodos: Estudio Retrospectivo, Observacional, Transversal y Descriptivo, que evaluó a los pacientes por medio de variables a través de medidas de tendencia central y de dispersión. La supervivencia se obtuvo con el método de Kaplan y Meyer.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes. Se obtuvo una proporción de 2.1:1 masculino/femenino. Predominó la variante Esclerosis Nodular en un 60%. El sitio primario de presentación más frecuente se presentó a nivel cervical en el 91.4%. Un 43% de los pacientes cursó con síntomas B. Se observó en la biometría hemática 3 pacientes con leucopenia y 4 con leucocitosis; notando plaquetopenia en 3 pacientes y plaquetosis en 10; las cifras de hemoglobina fueron inferiores en relación a su valor normal en el 51.4%, de característica normocítica normocrómica. La función hepática se observó modificada en 11 pacientes con cifras superiores con respecto a su límite basal. La deshidrogenasa láctica elevada en un 34.3% y fosfatasa alcalina solo en el 8.6%. Se realizó biopsia de ganglio con positividad en el 100% de los casos; biopsia de médula ósea, cuya infiltración neoplásica resultó positiva en 16 niños. La TAC de abdomen pone de manifiesto daño localizado en un 74.3%. Se ubicaron en Estadio IV el 48.6%. Todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia combinada. De los 35 pacientes, 2 fallecieron y el resto permanecieron vivos, de los cuales el 22.9% de ellos se encontraban con actividad tumoral. La supervivencia libre de evento fue de 94.3%, con una media de seguimiento de 24 meses.

Conclusiones: Se llevó a cabo el seguimiento de 35 pacientes con Linfoma Hodgkin en un periodo tiempo de 6 años. Se observó una distribución variada con respecto al lugar de procedencia de los pacientes en el Estado de México. La variedad histológica más frecuente fue Esclerosis Nodular. Predominio de pacientes en Estadio IV de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Thomas Hodgkin describe las características clínicas del Linfoma que lleva su nombre en 1932.

El Linfoma Hodgkin (LH) fue el primer cáncer en ser curado con radioterapia¹, así como también el primero en ser curado al combinar múltiples agentes quimioterapéuticos^{1,5}. La biología y la historia natural del Linfoma Hodgkin en niños son similares a las de los adultos, sin embargo la mortalidad asociada al tratamiento, especialmente la irradiación, puede ser mucho mayor en niños^{1,2}.

EPIDEMIOLOGÍA

El LH comprende el 6.6% de los cánceres pediátricos; con predominancia masculina 3:1 en menores de 10 años y alrededor de 1:1 niños mayores. Enfermedad rara antes de los 5 años de edad; con distribución significativamente menor en países de bajos recursos tales como Centroamérica y en el Norte de África³. Hay evidencia de predisposición genética; los hermanos corren un riesgo de incidencia de 2 a 5 veces superior comparado con controles. Reportándose también asociaciones padre-hijo¹.

En pacientes con LH se han documentado deficiencias de inmunidad celular complejas que incluyen una disminución relativa de células T vírgenes y un aumento de la sensibilidad de células T efectoras hacia los monocitos supresores y las células T supresoras^{1,2}. No está claro si se observa una mayor frecuencia de LH en pacientes con inmunodeficiencias innatas o adquiridas^{1,2}. En pacientes VIH positivos la enfermedad se presenta comúnmente en estadio avanzado con síntomas sistémicos, compromiso extraganglionar, histología con agotamiento de linfocitos y respuesta lenta al tratamiento¹.

Existe una detección comprobada de material genético de Virus Epstein Barr (EBV) en las células Reed-Sternberg. El 58% de los casos pediátricos expresan ARN 1 temprana de EBV en células RS^{1,3,4}; concuerda con la expresión elevada de EBV en tumores de países de recursos limitados, donde el LH ocurre con más frecuencia en niños menores. Una historia previa de mononucleosis infecciosa aumenta el riesgo de LH y títulos elevados de anti EBV se encuentran antes del diagnóstico de LH⁵. Una serología positiva para EBV representa un factor de riesgo en el desarrollo del LH; sin embargo no afecta el pronóstico. La positividad al VEB se observa con mayor frecuencia en tumores con histología de celularidad mixta y casi nunca se ve en pacientes con histología de predominio linfocítico^{6,7}.

PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

EL LH se caracteriza por algunas células atípicas grandes llamadas de Reed-Sternberg (RS) y representan el componente maligno del tumor (Figura 1).

Deriva de una transformación neoplásica de los centros germinales a partir de linfocitos B; es grande con citoplasma abundante, dos o tres núcleos y un nucléolo prominente. Una característica del LH es la escasez de células malignas de RS en los especímenes, y la abundancia de infiltraciones linfocíticas de células reactivas, macrófagos, granulocitos y eosinófilos⁸. La célula RS parece ser resistente a los estímulos apoptóticos. La desregulación del factor de transcripción nuclear (NFkB) en las células R-S explica la resistencia a la apoptosis⁹.

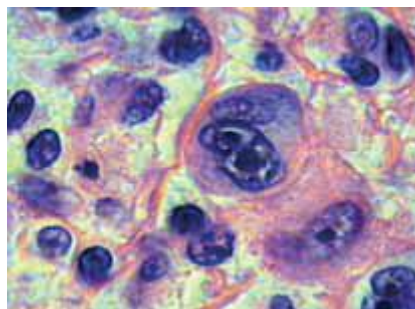


Figura 1. Célula de Reed-Sternberg: tamaño grande, citoplasma abundante, membrana nuclear intensamente pigmentada y núcleo bilobulado con dos nucléolos prominentes.

Las características histológicas y los síntomas clínicos del LH se han atribuido a la cantidad de citoquinas que excretan las células de RS, que incluyen Interleuquina-1, Interleuquina-6 y factor necrosis tumoral¹. Estas citoquinas son las responsables de la evasión de vigilancia inmunológica. Aunque las células de RS no son patognomónicas del LH, ya que se encuentran células similares en otros procesos reactivos, infecciosos o malignos^{1,2}.

EL linfoma Hodgkin está dividido en dos categorías amplias que se basan en propiedades histológicas y biológicas: Histología nodular con predominio de linfocitos y clásica; el cual tiene 4 subtipos histológicos: Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Rica en linfocitos y Depleción linfocitaria. El comportamiento del tumor, tratamiento y respuesta al tratamiento difieren substancialmente¹.

CLASIFICACIÓN

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

★ Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos (LHCRL).

El LHCRL puede tener un aspecto nodular, pero el análisis inmunofenotípico permite trazar una distinción entre esta forma de linfoma de Hodgkin y la enfermedad de predominio linfocítico nodular. Las células del LHCRL

expresan CD15 y CD30 mientras que el LHPLN casi nunca expresa CD15^{10,11,12}.

★ Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (LHEN).

La histología del LHEN representa aproximadamente 85% de los casos de linfoma de Hodgkin en niños mayores y adolescentes, pero solo 50% de casos en niños más pequeños. Este subtipo se distingue por la presencia de bandas colagenosas que dividen el ganglio linfático en nódulos, los cuales, a menudo, contienen una variante de la célula R-S llamada célula lacunar. Algunos patólogos subdividen la esclerosis nodular en dos subgrupos (EN-1 y EN-2) de acuerdo con la cantidad de células R-S presentes¹².

★ Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta (LHCM).

La histología del LHCM es más común en niños más pequeños que en adolescentes o en adultos. En un estudio del Children's Cancer Group (CCG), el LHCM constituyó el 30% de los casos en niños menores de 10 años. Las células R-S son frecuentes en un entorno de células reactivas normales abundantes (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos). Este subtipo puede confundirse con el linfoma no Hodgkin¹².

★ Linfoma de Hodgkin con depleción linfocitaria (LHDL).

Este subtipo es raro y comúnmente confundido con Linfoma No Hodgkin, en particular el Linfoma anaplásico de células grandes. El agotamiento se refiere a las células de fondo en el tumor, ya que en éste subtipo la célula RS y sus variantes son más frecuentes en relación al fondo de linfocitos².

Más común en pacientes infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Muchas veces en estadio avanzado con múltiples sitios afectados. Mal pronóstico¹.

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCITICO NODULAR (LHPLN)

Esta clase patológica de linfoma de Hodgkin se caracteriza por células grandes con núcleos multilobulados, conocidas como células palomitas de maíz. Estas células expresan antígenos de las células B como CD19, CD20, CD22 y CD79A, y son negativas para CD15. Pueden expresar o no CD30. Los oncógenos OCT-2 yBOB.1 se expresan en el LHPLN pero no en las células de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico¹³. Si bien puede haber subtipos difusos con células linfocíticas e histiocíticas contra un fondo difuso compuesto de células T reactivas, una distinción confiable del linfoma no Hodgkin es problemática¹⁴.

Además, un subtipo puramente difuso sería clasificado como linfoma de células B grandes difuso o linfoma de células B rico en células T. Aún los LHPLN pueden ser difícil de distinguir de la transformación evolutiva de los centros germinales y el linfoma de células B rico en células T¹⁵. El LHPLN es más común en niños menores de 18 años¹⁶. En el estudio CCG-5942, el LHPLN constituyó aproximadamente 18% de los casos de niños menores de 10 años y 8% de los casos de niños de 10 años o más.

Aproximadamente 80% de estos pacientes fueron varones. Los pacientes con LHPLN en general presentan enfermedad localizada no macrocítica que muy pocas veces hay compromiso del mediastino. Casi todos los pacientes son asintomáticos¹⁷.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El LH parece ser unifocal en su origen y en el 92% de los pacientes presenta un patrón de diseminación linfática contigua. Aproximadamente 80% de los pacientes se presentan con adenopatía indolora, generalmente en la región supraclavicular o cervical. Los ganglios agrandados son generalmente firmes y tienen una textura gomosa. La enfermedad mediastínica está presente en alrededor del 75% de los adolescentes y jóvenes adultos, y puede ser asintomática. En contraste, solo alrededor de 35% de los niños jóvenes con linfoma de Hodgkin tienen presentación mediastínica, lo que en parte refleja la tendencia de estos pacientes a tener ya sea celularidad mixta o histología de predominio linfocítico¹.

Aproximadamente 25% de los pacientes pueden tener síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, que son secundarios a la liberación de linfocinas y citocinas por las células R-S. Alrededor de 20% de los pacientes tendrán una masa mediastínica de gran volumen (cuyo diámetro máximo es mayor a un tercio del diámetro del tórax o un nodo o agregado nodal más grande de 10 cm). Aproximadamente 80 a 85% de los niños y los adolescentes con linfoma de Hodgkin tienen afectados solo los ganglios linfáticos o el bazo (estadios I–III). El 15 a 20% restante de los pacientes tendrán compromiso extranodal no contiguo (estadio IV). Los sitios más comunes de compromiso extranodal son el pulmón, el hígado, los huesos y la médula ósea^{1,2,10}.

Sitios afectados y características clínicas del Linfoma Hodgkin^{1,2}:

❖ Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Generalmente afecta una única región ganglionar. Compromiso mediastínico es raro. Historia natural larga tanto en el tiempo hasta ser diagnosticada, como en la recaída.

❖ Linfoma Hodgkin clásico. Esclerosis Nodular

Comúnmente afecta ganglios supradiafragmáticos, con diseminación predecible a lo largo de las cadenas linfáticas. Tumor residual después del tratamiento es común; ya que el colágeno no se contrae.

❖ Linfoma Hodgkin clásico. Celularidad Mixta

Muchas veces acompañado de síntomas B y afectando con más frecuencia los ganglios infradiafragmáticos. La enfermedad puede afectar ganglios no contiguos.

- ❖ Linfoma Hodgkin clásico. Rico en linfocitos

Comportamiento clínico similar al de celularidad mixta.

- ❖ Linfoma Hodgkin clásico. Depleción Linfocitaria

Muchas veces en estadio avanzado con múltiples sitios afectados. Mal pronóstico.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación diagnóstica para los pacientes con LH incluye una historia médica dirigida, examen físico minucioso de todos los ganglios, estudios sanguíneos seleccionados e imágenes diagnósticas del cuello, tórax, abdomen y pelvis¹.

Cuadro 1. Evaluación diagnóstica de Linfoma Hodgkin^{1,2}

| EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA | ELEMENTOS IMPORTANTES | COMENTARIOS |
|-----------------------------------|--|--|
| HISTORIA CLÍNICA | <i>Síntomas B</i> | Esencial para la asignación de grupo de riesgo |
| | <i>Masa mediastínica</i> | Síntomas: síncope, presíncope, ortopnea y disnea. |
| EXAMEN FÍSICO | <i>Ganglios linfáticos</i> | Localización y tamaño de todos los ganglios anormales deben ser documentados. |
| | <i>Amígdalas</i> | Palpación adecuada para evaluar infiltración nodular |
| | <i>Hígado</i> | Hepatomegalia no es rara. |
| | <i>Bazo</i> | Esplenomegalia es común, aún cuando el bazo no tenga infiltración linfomatosa macroscópica. |
| | <i>Tensión arterial y Auscultación Cardíaca</i> | El sonido de fricción pericárdico indica derrame pericárdico; el pulso paradójico implica taponamiento cardíaco. |
| | <i>Auscultación pulmonar</i> | Estridor cuando hay compresión traqueal, sibilantes cuando hay compresión por linfadenopatía hiliar. |
| ESTUDIOS DE LABORATORIO | <i>Biometría Hemática</i> | Anemia y Leucocitosis asociadas a mal pronóstico. |
| | <i>Química Sanguínea</i> | Deshidrogenasa láctica y albúmina baja asociadas a mal pronóstico. Fosfatasa alcalina elevada se asocia a compromiso óseo |
| | <i>Reactantes fase aguda</i> | Elevación de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y ferritina serológica, asociados a mal pronóstico. |
| IMÁGENES DIAGNÓSTICAS ANATÓMICAS | <i>Radiografía de Tórax</i> | Detección masa mediastínica. |
| | <i>Tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis</i> | Útil en la evaluación de todos los lugares potencialmente afectados por la enfermedad. Para una estadificación clínica exacta. |
| IMÁGENES DIAGNÓSTICAS FUNCIONALES | <i>Gammagrama con Galio-67</i> | Detecta enfermedad activa, imagen funcional nuclear útil en evaluación de respuesta terapéutica. |
| | <i>Tomografía por emisión de Positrones (PET)</i> | Más sensible que el gammagrama. |
| | <i>Cintigrafía con Tecnecio 99</i> | Útil en la detección de lesiones óseas en pacientes con fosfatasa alcalina elevada. |
| BIOPSIA | <i>Médula ósea</i> | Recomendada en estadio IIB, III y IV. Si es positiva, repetirla después de 2 meses de terapia. |
| | <i>Ganglio Linfático</i> | Confirmación histológica esencial. |

ESTADIFICACIÓN

La evaluación inicial del niño con linfoma de Hodgkin incluye la anamnesis, el examen físico, el diagnóstico anatómico por imagenología (incluso radiografías de tórax; exploraciones por tomografía computarizada [TC] del tórax, el abdomen y la pelvis; imagenología funcional que incluya las exploraciones por tomografía con emisión de positrones [TEP])^{18,19,20}, y pruebas de laboratorio^{1,2}.

Las radiografías del tórax posterior-anterior y lateral continúan siendo importantes dado que el criterio para la linfadenopatía mediastínica voluminosa se define por el coeficiente de la medida de los ganglios linfáticos mediastínicos con la medida máxima de la cavidad torácica en una radiografía de tórax vertical; las razones mediastínicas de 33% o más se consideran voluminosas. Las exploraciones por TC ayudan a delinear la condición de los grupos de ganglios linfáticos intratorácicos (incluso del hilio y el ángulo cardiofrénico), el parénquima pulmonar, el pericardio, la pleura y la pared torácica, y demuestran anomalías en aproximadamente la mitad de los pacientes con radiografías de tórax sin características notables¹⁸.

La definición por TC del compromiso de los tejidos intratorácicos debido a la enfermedad dictará a menudo un tratamiento más radical que el que se administraría de otro modo. La diferenciación entre el timo normal (o hiperplásico) y los ganglios puede ser problemática en los niños. En pacientes con enfermedad en estadio avanzado (estadio III o IV) o síntomas (fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos), se debe realizar una biopsia de médula ósea²¹.

Después de una evaluación fisiológica y radiográfica minuciosa del paciente, se debe utilizar el procedimiento menos invasor para establecer el diagnóstico del linfoma. Si fuera posible, el diagnóstico se debe establecer mediante biopsia de los ganglios linfáticos.

Subclasificación de los estadios

El linfoma de Hodgkin puede subclasificarse en categorías A y B: A es para aquellos pacientes asintomáticos y B para aquellos pacientes con cualquiera de los siguientes síntomas específicos²:

- ★ Pérdida no explicada de más de 10% del peso corporal en los seis meses anteriores al diagnóstico.
- ★ Fiebre no explicada, con temperaturas superiores a 38° C durante más de tres días.
- ★ Sudoración nocturna copiosa.

La enfermedad extralinfática a raíz de la extensión directa de una región afectada de los ganglios linfáticos se designa E.

Si se ha documentado evidencia patológica de compromiso no contiguo de uno o más sitios extralinfáticos, se anota el símbolo para el sitio afectado seguido de un signo más (+).

La clasificación en estadios utilizada en el linfoma de Hodgkin fue adoptada en la Conferencia de Ann Arbor celebrada en 1971 ²² y revisada en 1989 ²³.

Estadio I

Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos o, en el caso del estadio I (E), extensión directa desde ese ganglio a una región extralinfática adyacente.

Estadio II

Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos (se debe indicar el número) del mismo lado del diafragma, o extensión desde cualquiera de estos ganglios linfáticos a un órgano extralinfático adyacente o estadio II (E).

Estadio III

Compromiso de regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, que también se puede acompañar por extensión a un órgano extralinfático adyacente (estadio III[E]), compromiso del bazo (estadio III[S+]) o ambos (estadio III[E+S]).

Estadio IV

Compromiso no contiguo de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con compromiso del ganglio linfático relacionado o sin este.

TRATAMIENTO

En general, el uso de quimioterapia y radioterapia de dosis baja al campo afectado (LD-IFRT) combinadas amplía el espectro de efectos secundarios potenciales, al tiempo que reduce la gravedad de estos efectos relacionados con los fármacos individuales o la radiación. Los enfoques actuales utilizan quimioterapia con LD-IFRT o sin ella²⁴. El volumen de la radiación y la intensidad y la duración de la quimioterapia se determinan por factores pronósticos en el momento de la presentación, incluso la manifestación de síntomas constitucionales, estadio de la enfermedad y volumen^{1,2}.

El diseño del enfoque terapéutico ideal para los niños con linfoma de Hodgkin es complicado por el riesgo de sufrir efectos adversos tardíos. Con una supervivencia global actual de la enfermedad de Hodgkin pediátrica superior al 90%, en estadios bajos, y al 69%, en enfermedad diseminada, los efectos tardíos del tratamiento significan un tema de la mayor importancia²⁴.

En especial, las dosis de radioterapia utilizadas en los adultos pueden retardar profundamente el crecimiento osteomuscular y aumentar el riesgo de cardiopatías²⁵ y neoplasias malignas sólidas secundarias en niños²⁶. Otra complicación del tratamiento pediátrico incluye las diferencias específicas al género en la lesión gonadal inducida por la quimioterapia

La radioterapia de dosis estándar, especialmente aplicada a grandes volúmenes que incluye órganos críticos tales como el campo del manto, tiene un grado de toxicidad inaceptable que incluye trastorno del crecimiento en niños prepúberes, mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres jóvenes²⁶ y complicaciones cardiovasculares²⁵. En consecuencia, todos los niños y los adolescentes tratados en centros pediátricos de cáncer generalmente reciben quimioterapia combinada como terapia inicial. La intensidad y la duración de la quimioterapia inicial se basan generalmente en el estadio, la manifestación o no de síntomas en el momento del diagnóstico así como enfermedad voluminosa^{27,28,29}.

La estrategia general de tratamiento que se usa para tratar a los niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin es la quimioterapia para todos los pacientes, con radiación o sin esta. La excepción a este enfoque general incluye a pacientes seleccionados en estadio I, con linfoma de Hodgkin con predominio de linfocito nodular completamente resecados, cuyo tratamiento inicial puede ser cirugía sola. El número de ciclos e intensidad de la quimioterapia, así como la dosis y el volumen de radiación, se puede determinar por la rapidez y grado de la respuesta.

QUIMIOTERAPIA

Cuando se mostró que los regímenes que contienen fármacos alquilantes se relacionan con un mayor riesgo de leucemia inducida por el tratamiento³⁰, se formularon tratamientos con fármacos no alquilantes como ABVD (doxorubicina [Adriamicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina). No obstante, la doxorubicina se relaciona con daño cardíaco y la bleomicina puede producir fibrosis pulmonar². Luego se crearon tratamientos híbridos que utilizaban dosis acumuladas totales más bajas de fármacos alquilantes, doxorubicina y bleomicina. El régimen híbrido de COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona/doxorubicina, bleomicina y vinblastina) es un ejemplo de este tipo de régimen³¹. En un intento por reducir el riesgo de infertilidad masculina, la procarbazina ha reemplazado al etopósido en los ciclos terapéuticos iniciales de estudios del grupo alemán sobre el linfoma de Hodgkin pediátrico y la dacarbazina por la procarbazina en los cursos subsiguientes³².

Los investigadores han evaluado un régimen que contiene vincristina, doxorubicina, metotrexato y prednisona (VAMP) para el tratamiento de niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin³³. Los resultados fueron buenos en pacientes con enfermedad en estadio bajo sin síntomas B o enfermedad voluminosa. El VAMP combinado con el COP (ciclofosfamida, vincristina y

procarbazona) fue inadecuado en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada³⁴.

Cuadro 2. Regímenes de quimioterapia combinada combinación generalmente utilizados en niños y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin^{1,2,30,31,32,33,34}.

| REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA | FÁRMACOS CORRESPONDIENTES |
|--|--|
| ABVD | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina |
| ABVE | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido |
| VAMP | Vincristina, doxorubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona |
| OPPA +/- COPP (mujeres) | Vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| OEPA +/- COPP (hombres) ; OEPA +/- COPDAC (mujeres) | Vincristina (Oncovin), etopósido, prednisona, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, dacarbazina |
| COPP/ABV | Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina |
| BEACOPP (estadio avanzado) | Bleomicina, etopósido, doxorubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazona |
| COP(P) (con prednisona o sin esta) | Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), ± prednisona, procarbazona |
| CHOP | Ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona |
| ABVE-PC | Doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida |
| MOPP/ABV | Mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazona, prednisona, doxorubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina |

RADIOTERAPIA

La mayoría de los niños recientemente diagnosticados se tratará con quimioterapia adaptada a los riesgos solos o en combinación con LD-IFRT. La LD-IFRT supone el uso de campos diseñados meticulosamente y con criterio a fin de controlar localmente la enfermedad y reducir a un mínimo el daño al tejido normal³⁵.

El volumen de tratamiento apropiado suele ser específico al protocolo pero generalmente incluye las regiones de los ganglios linfáticos inicialmente afectadas. En el linfoma de Hodgkin en el estadio inicial, la definición de IFRT depende de la anatomía de la región en cuanto a la distribución de los ganglios linfáticos, los patrones de extensión de la enfermedad a áreas regionales y

consideraciones de compatibilidad lineal en caso de recidiva de la enfermedad^{35,36}.

Cuadro 3. Definiciones típicas de sitios y sus correspondientes campos de tratamiento con radiación^{1,2,36}.

| GANGLIO(S) COMPROMETIDO(S) | CAMPO DE RADIACIÓN |
|---------------------------------------|--|
| Cervical | Cuello e infraclavicular/supraclavicular |
| Supraclavicular | Cuello e infraclavicular/supraclavicular ± axila |
| Axilar | Axila ± infraclavicular/supraclavicular |
| Mediastínico | Mediastino, hilio, infraclavicular/supraclavicular |
| Hiliar | Hilio, mediastino |
| Del bazo | Bazo ± paraaórticos |
| Paraaórtico | Paraaórticos ± bazo |
| Ilíaco | Ipsilateral Ilíaco ± Inguinal + Femoral |
| Inguinal | Inguinal + Femoral ± Ilíaco |
| Femoral | Inguinal + Femoral ± Ilíaco |

La dosis de radiación se define también de manera muy diversa y suele ser específica al protocolo. En general, se utilizan las dosis de 15 a 25 Gy, con modificaciones según factores relacionados con la edad del paciente, la presencia de enfermedad voluminosa o residual (al cabo de la quimioterapia) y tejido normal. En algunas situaciones, es pertinente un refuerzo de 5 Gy^{2,36}.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ACEPTADAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS CON LINFOMA DE HODGKIN

❖ **Enfermedad de riesgo bajo** (estadios I-IIA; no voluminosa; no hay síntomas B)^{1,31,32,34,37,38}

- VAMP × 4 más LD-IFRT.
- COPP/ABV híbrida × 4 más LD-IFRT.
- ABVE × 2 a 4 y LD-IFRT (2 frente a 4 ciclos basados en la respuesta temprana).
- OEPA (varones) u OPPA (mujeres) × 2 y LD-IFRT

Tasa de supervivencia sin complicaciones (SSC): aproximadamente 92%.

Supervivencia general (SG): aproximadamente 98%.

❖ **Enfermedad de riesgo intermedio** (todos los pacientes en estadio I y II no clasificados como estadio inicial; estadio IIIA; estadio IVA)^{1,31,34,37,38}

- COPP/ABV x 6 más LD-IFRT.
- ABVE-PC x 3 o 5 más LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos con base en la respuesta temprana).
- OPPA/OEPA x 2; COPP x 2 (niñas) o COPDAC x 2 (niños), más LD-IFRT.

Tasa de SSC: aproximadamente 85%.

Tasa de SG: aproximadamente 93%.

❖ **Enfermedad de riesgo alto** (estadios IIIB, IVB)^{1,34,37,38}

- ABVE-PC x 3 o 5 más LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos con base en la respuesta temprana).
- Quimioterapia intensiva con citarabina/etopósido, COPP/ABV o CHOP (dos ciclos de cada uno) más LD-IFRT.
- OPPA / OEPA x 2; COPP x 4 (niñas) o COPDAC x 4 (niños), más LD-IFRT.

Tasa de SSC: aproximadamente 83%.

Tasa de SG: aproximadamente 94%.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos son útiles para asignar distintos regímenes de tratamiento a diferentes pacientes según su riesgo de recaída preexistente. El tipo de tratamiento es indudablemente el factor pronóstico más importante¹.

Un paciente que no complete el tratamiento o sufra atrasos excesivos entre ciclos de quimioterapia, que en su presentación clínica tenía características pronósticas consideradas favorables; corre un riesgo elevado de recaída. Por otro lado pacientes considerados de alto riesgo que reciben una terapia intensiva apropiada pueden alcanzar una cura en un 70 a 80% de los casos^{1,2,39}.

Los factores: estadio, enfermedad voluminosa y agresividad biológica frecuentemente son codependientes¹. Los factores previos al tratamiento que se relacionan con un resultado adverso en uno o más estudios incluyen el estadio avanzado de la enfermedad, la presencia de síntomas B, la enfermedad voluminosa, la extensión extranodal, el género masculino y la tasa de sedimentación elevada de los eritrocitos. Un estudio mostró que los

pacientes afro-estadounidenses presentaron una tasa de recaída más alta que los pacientes caucásicos, pero la supervivencia general fue similar³⁹.

En 320 niños con linfoma de Hodgkin estadiificado clínicamente y que fueron tratados en el consorcio Stanford-St. Jude-Dana Farber Cancer Institute, los factores género masculino, enfermedad en estadio IIB, IIIB o IV, recuento de glóbulos blancos de 11.500 mm³ o más y hemoglobina menos de 11,0 g/dl resultaron ser factores pronósticos significativos, en cuanto a una supervivencia global sin enfermedad inferior y supervivencia sin enfermedad y supervivencia en general. El pronóstico se relacionó también con el número de factores adversos⁴⁰.

★ EXTENSIÓN Y VOLUMEN DE LA ENFERMEDAD

El estadio de la enfermedad persiste como la variable pronóstico más importante, pacientes en estadio IV tienen peor pronóstico. El volumen de la enfermedad se refleja en el estadio, pero se determina más específicamente por el volumen y el número de regiones afectadas^{1,41}. Pacientes con estadiaje clínico de varias regiones afectadas (más de 4) tienen peor pronóstico o pacientes en estadio IV con compromiso de múltiples órganos tienen pronóstico aún peor².

★ EDAD

Factor pronóstico importante. La sobrevida en niños alcanza el 85% al 95%. En un estudio de Stanford, la sobrevida de 5 y 10 años en niños con LH hasta los 10 años de edad era del 94% y 92% respectivamente, comparado con sólo el 93% y 86% en adolescentes (de 11 a 16 años de edad), y el 84% y 73% en adultos¹.

Varias características del grupo de pacientes más joven pueden contribuir al mejor pronóstico, incluyendo mayor frecuencia de subgrupos de predominio de linfocitos, o celularidad mixta y enfermedad en estadio I, menor frecuencia de síntomas sistémicos y el uso más común de terapia de modalidad combinada^{1,2}.

★ MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ACTIVIDAD TUMORAL

La velocidad de sedimentación globular, ferritina en suero, nivel de hemoglobina, albúmina en suero y nivel de antígeno CD8 en suero se han descrito como variables de predicción de peor sobrevida; esto puede reflejar la biología o la cantidad de la enfermedad¹. Niveles altos de caspasa 3 en las células RS se han asociado a una mejor sobrevida⁴⁰.

★ GRADO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL

La velocidad de respuesta al tratamiento inicial es una variable pronóstica muy importante; una respuesta rápida incluye la documentación de una resolución temprana. EL tiempo de respuesta a la quimioterapia determina la terapia subsiguiente¹. La rapidez de la respuesta a los ciclos iniciales de quimioterapia parece ser también importante en el pronóstico y se utiliza en los entornos de investigación para determinar el tratamiento posterior. La exploración por medio de la tomografía con emisión de positrones (TEP) está siendo evaluada como método para evaluar la respuesta temprana en el linfoma de Hodgkin pediátrico⁴¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un enemigo mortal al acecho del ser humano sin importar edad, género, raza, condición económica, credo religioso o político. Desde un punto de vista científico, el cáncer es una patología caracterizada por ser una proliferación local incontrolable de células que invaden a las células normales vecinas por contigüidad y por diseminación distante o metástasis.

La incidencia del cáncer es baja en el niño en comparación con otras patologías pediátricas como las enfermedades respiratorias o infecciosas, lo que explica que el médico general no postule al cáncer como primera posibilidad diagnóstica, lo que a su vez incide en que el diagnóstico sea tardío en muchos casos.

Los linfomas constituyen la tercera entidad neoplásica maligna más frecuente en la población pediátrica. En la República Mexicana representa la cuarta neoplasia, antecedida únicamente por Leucemias Agudas y Tumores Malignos del Sistema Nervioso Central.

El Linfoma Hodgkin constituye el 43% de los linfomas, se presenta en edad escolar. Se presenta en una proporción varones/ mujeres 8:1. La incidencia de la enfermedad es de 7.3 casos por millón por año.

Un diagnóstico tardío de Linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos conduce a consecuencias como la muerte, una mala calidad de vida o un exhaustivo tratamiento.

Es difícil diagnosticar Linfoma Hodgkin en etapas iniciales debido a que muchos de los signos y síntomas son inespecíficos al simular otras patologías, motivo por el cual resulta sumamente importante adquirir el conocimiento de las variables características de estos linfomas al momento del diagnóstico para tratar de proporcionar un manejo integral al paciente, ofrecerle una mejor calidad de vida y mejorar la expectativa de la supervivencia.

El Estado de México no cuenta con suficientes reportes sobre el curso clínico, evolución y tratamiento de pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin, lo cual motiva de manera significativa a llevar a cabo el presente

trabajo de investigación en una de las principales instituciones de salud que atiende a gran parte de la población pediátrica del Estado, validando así la confiabilidad de los resultados obtenidos al final de la investigación.

De acuerdo a las razones previamente mencionadas, se deriva la pregunta de investigación:

¿Cuál es el curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos diagnosticados con Linfoma Hodgkin en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, de enero de 2006 a diciembre de 2011?

JUSTIFICACIONES

El cáncer representa una causa muy importante de morbimortalidad en la población pediátrica de nuestro país, considerándose la cuarta causa de mortalidad en la población menor de 5 años, después de las infecciones respiratorias, las infecciones gastrointestinales y los accidentes; y como segunda causa en la población comprendida entre 5 y 15 años, después de los accidentes.

El Linfoma es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en la población pediátrica en México, y solo se cuenta con reportes aislados de los principales hospitales del Distrito Federal que atienden esta patología. En el Estado de México, no existen reportes actualizados sobre el curso clínico, pronóstico y sobrevida de Linfoma Hodgkin infantil.

La importancia del estudio sobre el curso clínico, pronóstico y sobrevida de los pacientes con Linfoma Hodgkin del Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, reside en la necesidad de reconocer los datos clínicos y paraclínicos del paciente afectado, lo que permite realizar un diagnóstico temprano y así poder ofrecer un tratamiento específico oportuno, extendiendo la sobrevida del paciente y más importante aún, mejorando su calidad de vida.

OBJETIVOS

General

Identificar las características clínicas y paraclínicas al momento del diagnóstico y el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin de la población pediátrica del Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México en el periodo comprendido de Enero de 2006 a Diciembre de 2011.

Específicos

- Identificar las características clínicas, paraclínicas e histológicas presentes al diagnóstico de pacientes con linfoma Hodgkin atendidos en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.
- Identificar la evolución de los pacientes con Linfoma Hodgkin.
- Identificar los factores pronósticos que influyen en la sobrevida de la población con Linfoma Hodgkin.
- Identificar la frecuencia de Linfoma Hodgkin en la población atendida en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.
- Identificar la supervivencia de los pacientes con Linfoma Hodgkin atendidos en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se realizó un estudio de tipo Retrospectivo, Observacional, Transversal y Descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO. Se trabajó con la población del Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México con diagnóstico de Linfoma Hodgkin, obteniendo la información a través de los expedientes clínicos de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma Hodgkin realizado en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México de Enero 2006 a Diciembre de 2011.
- b) Pacientes con expedientes clínicos completos.
- c) Pacientes menores de 15 años.
- d) Pacientes tratados en el Hospital para el Niño del IMIEM con seguimiento completo.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN |
|------------------|--|---|-----------------------|
| EDAD | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona. | Meses de edad del paciente al momento del diagnóstico. | Continua |
| GÉNERO | Características biológicas que definen a un ser humano como hombre mujer | Masculino Femenino | Nominal Dicotómica |
| TIPO HISTOLOGICO | Tipo de estructura y composición de los diferentes tejidos orgánicos | Predominio Linfocítico Nodular Esclerosis nodular Celularidad Mixta Rico en linfocitos Depleción Linfocitaria | Nominal |
| ESTADIO | Extensión del cáncer en el cuerpo, basada en el tamaño del tumor. | Clasificados del I al IV | Nominal |

| | | | |
|-------------------------|---|-------------------|-----------------------|
| SOBREVIDA | Tiempo desde el diagnóstico hasta la etapa final de la vida. | Medición en meses | Continua |
| SITUACIÓN ACTUAL | Estado en el que se encuentra una persona en relación con los cambios que influyen en su condición. | Vivo Muerto | Dicotómica Nominal |
| LETALIDAD | Número o porcentaje de muerte causadas por una enfermedad | Porcentaje | Discreta |

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN. Se empleó una hoja de recolección de datos:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Anexo 1).

CURSO CLÍNICO, PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN

- I. Datos generales
- II. Clasificación Histológica
- III. Manifestaciones Clínicas
- IV. Características de Laboratorio
- V. Diagnóstico
- VI. Estadio
- VII. Tratamiento
- VIII. Estado Actual

DESARROLLO DEL PROYECTO. Una vez presentado el protocolo y obtenida la aprobación para realizar la investigación dentro del Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, se obtuvo dentro del servicio de Oncología, un listado con nombre y número de expediente de cada paciente con diagnóstico de Linfoma Hodgkin.

Se revisaron los expedientes de los pacientes, localizados en el archivo clínico del hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México; las variables de interés fueron capturadas en la hoja de recolección diseñada para tal efecto.

LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO. La recolección de datos, el procesamiento y el análisis de los resultados; se llevó a cabo en un lapso de 5 meses aproximadamente entre los meses de Enero y Mayo de 2012.

DISEÑO DE ANÁLISIS. Los datos obtenidos fueron incluidos en una hoja de cálculo del programa de cómputo Software IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics versión 20. Se evaluaron las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión para describir las características de la población estudiada. La supervivencia se obtuvo con el método de Kaplan y Meyer. Los gráficos y cuadros fueron elaborados en programa Excel.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Con base a la declaración de Helsinki, el presente trabajo de investigación, no realiza experimentos en seres humanos, por lo tanto, no se requiere el uso de un consentimiento informado.

El uso de expedientes clínicos implica un alto grado de responsabilidad, sostenida por el resguardo de la información de cada uno de los pacientes, por lo cual en nuestro estudio siempre se respetó la confidencialidad del mismo.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 35 pacientes del Hospital para el Niño, con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin de Enero de 2006 a Diciembre de 2011.

La edad se indicó por el número de años de vida del paciente al momento del diagnóstico, encontrando como edad mínima 2 años y máxima 14; se obtuvo la media, mediana y moda con valores de 7, 6 y 4 años respectivamente. (Cuadro 1)

La distribución por género de los pacientes fue de 24 (68.6%) para el género masculino y de 11 (31.4%) para el femenino, obteniendo una proporción de 2.1:1 respectivamente. (Cuadro 2, Gráfica 1)

La frecuencia obtenida en base al lugar de origen de los pacientes arrojó resultados que favorecen predominio de pacientes oriundos de la Ciudad de Toluca con un 14.3% (5 pacientes), en segundo lugar el 11.4% (4 pacientes) provienen del municipio de Tejupilco, seguido en tercer lugar en igualdad de porcentaje con el 8.6% (3 pacientes), los municipios de Calimaya, Tenancingo, Atlacomulco y Zitácuaro (Estado de Michoacán). (Cuadro 3)

En relación al tipo histológico se encontró predominio de la variante Esclerosis Nodular con 21(60%) pacientes con respecto a los tipos Celularidad Mixta y Predominio Linfocitario; éstas últimas presentes cada una en 7(20%) pacientes. (Cuadro 4, Gráfica 2)

El tiempo promedio entre la aparición del primer síntoma y la fecha que acuden los pacientes a consulta, tuvo una variación de 15 días a 24 meses, con mayor porcentaje el intervalo entre los 2 meses y el año de evolución. (Cuadro 5)

Respecto a las manifestaciones clínicas presentes al momento del diagnóstico, el sitio primario de presentación más frecuente se presentó a nivel cervical en 32(91.4%) pacientes, seguido por la presentación inguinal en 2(5.7%) pacientes; siendo la adenopatía axilar exclusiva para 1(2.9%) paciente. (Cuadro 6, Gráfica 3). Se notó la presencia de síntomas B en solo el 43% (15

pacientes) (Cuadro 7, Gráfica 4); el 74.3% (26 pacientes) manifestó síndrome anémico; un 91.4% (32 pacientes) padeció de síntomas respiratorios y el 48.6% (17 pacientes) cursó con dolor óseo; en 5 de los 35 pacientes se encontró hepatomegalia y esplenomegalia a la vez, siendo la esplenomegalia exclusiva para 7 pacientes, con un total de 12(34.3%) pacientes con datos distintivos de síndrome infiltrativo. (Cuadro 7, Gráfica 5)

Los hallazgos más relevantes de la biometría hemática fueron: alteraciones en la cuenta leucocitaria en 7 pacientes con respecto a las cifras normales para la edad, de los cuales 3 (8.6%) cursaron con leucopenia y 4(11.4%) con leucocitosis; notando plaquetopenia en 3 (8.6%) pacientes y plaquetosis en 10(28.6%); las cifras de hemoglobina fueron inferiores en relación a su valor normal en 18(51.4%) pacientes, de característica normocítica normocrómica. En relación a los reactantes de fase aguda se observó incremento de la proteína C reactiva en el 80% (28 pacientes) y de la velocidad de sedimentación globular en un 51.4% (18 pacientes). La función hepática en base a los valores enzimáticos resultó modificada en 11 pacientes, encontrándose con cifras superiores con respecto a su límite basal; de los cuales 8(22.9%) corresponden a AST (Aspartato amino transferasa) y 3(8.6%) a ALT (Alanino aminotransferasa). Una manifestación significativa fue el incremento de la deshidrogenasa láctica en un 34.3% (12 pacientes) y de fosfatasa alcalina solo en el 8.6% (3 pacientes) (Cuadro 8).

Los estudios de gabinete empleados como métodos auxiliares para el diagnóstico fueron: biopsia de ganglio, que demuestra positividad en el 100% de los casos; biopsia de médula ósea, cuya infiltración neoplásica resultó positiva en 16(45.7%) pacientes; Radiografía de tórax la cual mostró positividad en un 28.6% (10 pacientes); TAC de tórax que revela lesión positiva en 23(65.7%) pacientes, de los cuales 18(51.4%) presentan afección en mediastino y 5(14.3%) en pulmón; TAC de abdomen que pone de manifiesto daño localizado en un 74.3% (26 pacientes), del cual el sitio mas frecuentemente afectado resultó ser el bazo con un 47%(16 pacientes) de predominio y en menor frecuencia sitios como hígado y cadenas ganglionares (paraaórticos, paracavales e inguinales). (Cuadro 9)

La distribución por estadio clínico fue de 3(8.6%) pacientes en Estadio I, 4(11.4%) en Estadio II, 11(31.4%) pacientes en Estadio III. En Estadio IV se ubicaron 17 (48.6%) pacientes, 4 de ellos con infiltración neoplásica de médula ósea más síntomas B y subtipo Esclerosis nodular. (Cuadro 10, Gráfica 6)

En relación con la modalidad terapéutica empleada, todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia combinada y 32(91.4%) de ellos recibieron posteriormente sesión de radioterapia del campo afectado. Cabe resaltar la presencia de radioepitelitis en 1 de los casos, como complicación de la radioterapia. (Cuadro 11, Gráfica 7)

El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la última consulta tuvo una variación de 1 a 58 meses, con una media de 11.6 meses.

A la fecha de corte del presente estudio; relacionada con la última consulta médica del paciente, se observó que de los 35 pacientes, 2(5.7%) fallecieron y el resto (31 pacientes) permanecieron vivos de los cuales 8(22.9%) de ellos se encontraban con actividad tumoral. Es importante mencionar que 2 (5.7%) pacientes abandonaron el tratamiento, 1 de ellos en Estadio IV y a los 2 años del diagnóstico y el segundo paciente, en Estadio II se consideró abandono por traslado a otra unidad de salud. (Cuadro 12, Gráfica 8)

Cabe señalar la presencia de recaída en 1 de los pacientes, misma que ocurrió a los 21 meses del diagnóstico; encontrándose en Estadio IVB y siendo hígado, bazo, retroperitoneo y mediastino los sitios afectados.

La supervivencia libre de evento fue de 94.3%, con una media de seguimiento de 24 meses (intervalo de confianza de 95%). (Cuadro 13, Gráfica 9)

Cuadros y Gráficas

Cuadro 1. Edad de presentación pacientes Linfoma Hodgkin

| EDAD | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|--------------|------------|------------|
| 1 A 4 AÑOS | 10 | 28.6% |
| 5 A 9 AÑOS | 13 | 37.2% |
| 10 A 14 AÑOS | 12 | 34.2% |
| TOTAL | 35 | 100% |

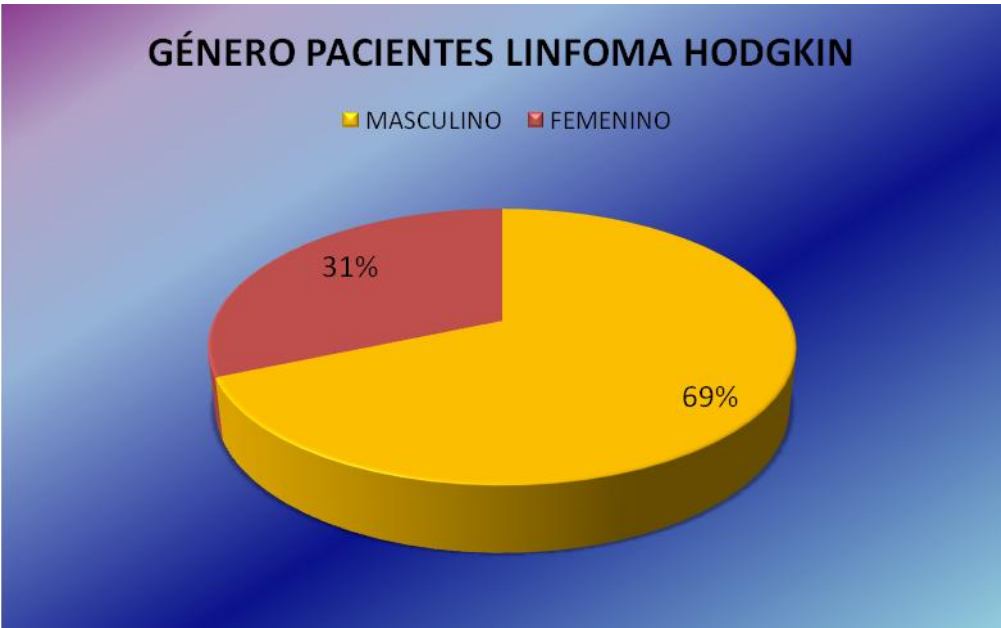
Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Cuadro 2. Género pacientes Linfoma Hodgkin

| GÉNERO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------|------------|------------|
| MASCULINO | 24 | 68.6% |
| FEMENINO | 11 | 31.4% |
| TOTAL | 35 | 100% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 1. Género pacientes Linfoma Hodgkin



Fuente: Cuadro 2

Cuadro 3. Lugar de procedencia pacientes Linfoma Hodgkin

| MUNICIPIO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-------------------|------------|------------|
| TOLUCA | 5 | 14.3% |
| TEJUPILCO | 4 | 11.4% |
| CALIMAYA | 3 | 8.6% |
| TENANCINGO | 3 | 8.6% |
| ZITACUARO (MICH) | 3 | 8.6% |
| ATLACOMULCO | 3 | 8.6% |
| IXTLAHUACA | 2 | 5.7% |
| MEXICALTZINGO | 2 | 5.7% |
| VILLA VICTORIA | 1 | 2.9% |
| TULTITLAN | 1 | 2.9% |
| CONTEPEC (MICH) | 1 | 2.9% |
| TEMASCALTEPEC | 1 | 2.9% |
| CAPULHUAC | 1 | 2.9% |
| SULTEPEC | 1 | 2.9% |
| OTZOLOTEPEC | 1 | 2.9% |
| VALLE DE BRAVO | 1 | 2.9% |
| ACULCO | 1 | 2.9% |
| TENANGO DEL VALLE | 1 | 2.9% |
| TOTAL | 35 | 100% |

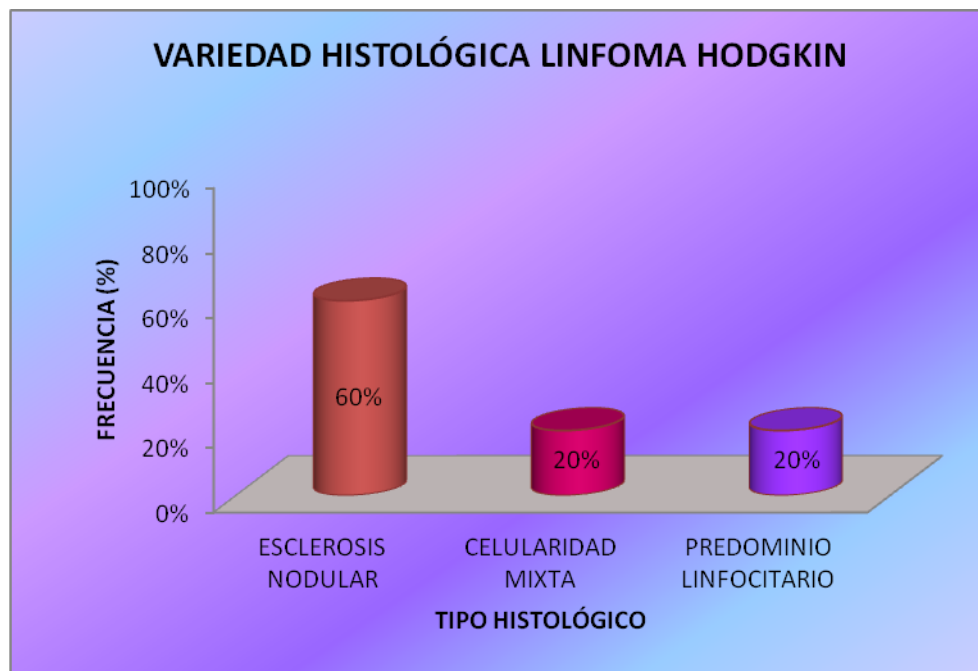
Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Cuadro 4. Variedad histológica Linfoma Hodgkin

| TIPO HISTOLÓGICO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-------------------------|------------|------------|
| ESCLEROSIS NODULAR | 21 | 60% |
| CELULARIDAD MIXTA | 7 | 20% |
| PREDOMINIO LINFOCITARIO | 7 | 20% |
| TOTAL | 35 | 100% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 2. Variedad histológica Linfoma Hodgkin



Fuente: Cuadro 4

Cuadro 5. Tiempo de aparición de síntomas pacientes Linfoma Hodgkin

| TIEMPO EVOLUCIÓN | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|------------------|------------|------------|
| MENOS 2 MESES | 5 | 14.2% |
| 2 A 12 MESES | 29 | 82% |
| MÁS 12 MESES | 1 | 2.8% |
| TOTAL | 35 | 100% |

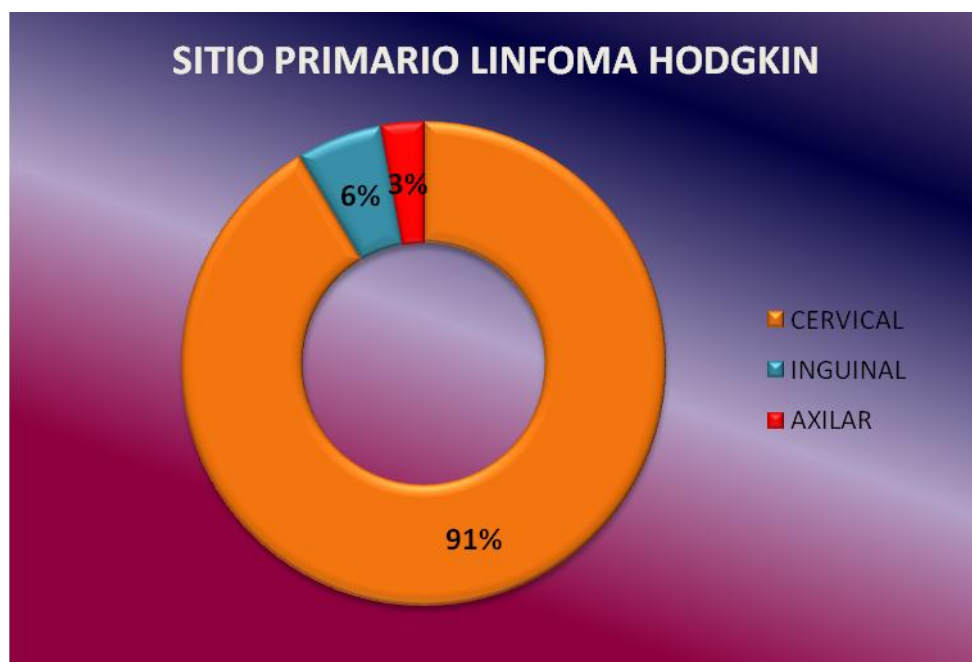
Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Cuadro 6. Sitio primario pacientes Linfoma Hodgkin

| LOCALIZACIÓN | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|--------------|------------|------------|
| CERVICAL | 32 | 91.4% |
| INGUINAL | 2 | 5.7% |
| AXILAR | 1 | 2.9% |
| TOTAL | 35 | 100% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 3. Sitio primario Linfoma Hodgkin



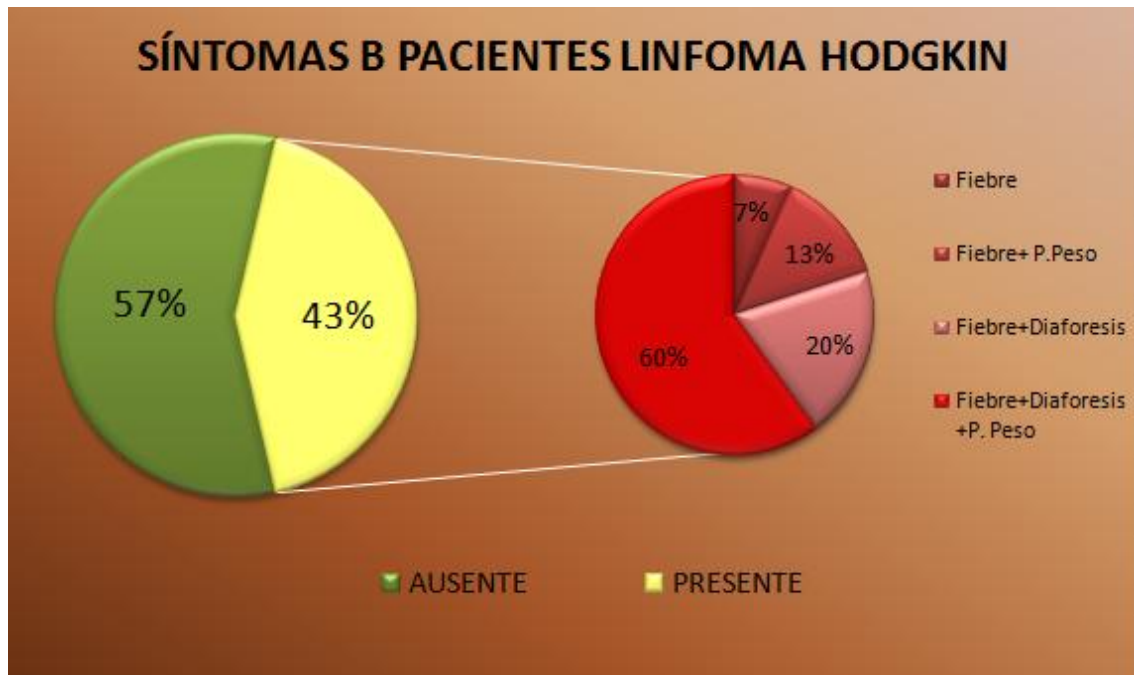
Fuente: Cuadro 6

Cuadro 7. Manifestaciones clínicas pacientes Linfoma Hodgkin

| MANIFESTACIÓN CLÍNICA | PRESENTE | | AUSENTE | |
|------------------------|----------|-------|---------|-------|
| SÍNTOMAS B | 15 | 43% | 20 | 57% |
| SÍNDROME ANÉMICO | 26 | 74.3% | 9 | 25.7% |
| SÍNDROME INFILTRATIVO | 12 | 34.3% | 23 | 65.7% |
| SINTOMAS RESPIRATORIOS | 3 | 8.6% | 32 | 91.4% |
| DOLOR ÓSEO | 17 | 48.6% | 18 | 51.4% |

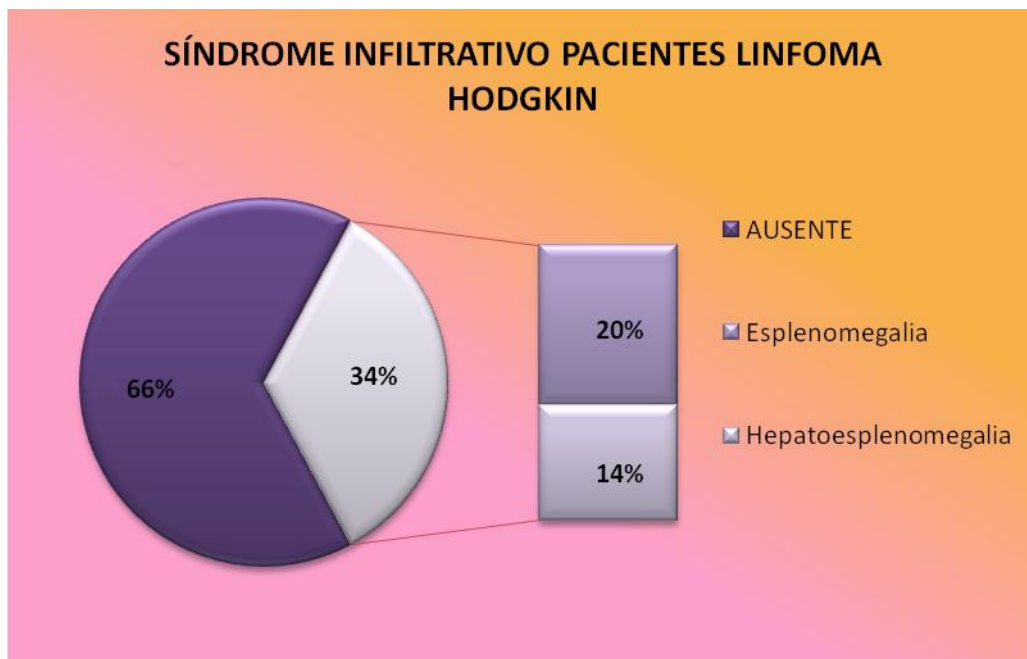
Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 4. Síntomas B pacientes Linfoma Hodgkin



Fuente: Cuadro 7

Gráfica 5. Síndrome Infiltrativo pacientes Linfoma Hodgkin



Fuente: Cuadro 7

Cuadro 8. Variables de laboratorio pacientes Linfoma Hodgkin

| VARIABLE | | VALOR INFERIOR | | VALOR NORMAL | | VALOR SUPERIOR | |
|------------------------|----------------------------------|----------------|-------|--------------|-------|----------------|-------|
| BIOMETRÍA HEMÁTICA | Hemoglobina | 18 | 51.4% | 11 | 31.4% | 6 | 17.2% |
| | Leucocitos | 3 | 8.6% | 28 | 80% | 4 | 11.4% |
| | Plaquetas | 3 | 8.6% | 22 | 62.8% | 10 | 28.6% |
| QUÍMICA SANGUÍNEA | Glucosa | 1 | 2.9% | 25 | 71.4% | 9 | 25.7% |
| | Creatinina | 8 | 22.9% | 25 | 71.4% | 2 | 5.7% |
| | Acido Urico | 2 | 5.7% | 28 | 80% | 5 | 14.3% |
| | BUN | 3 | 8.6% | 32 | 91.4% | 0 | 0% |
| REACTANTES FASE AGUDA | Velocidad Sedimentación Globular | 1 | 2.9% | 16 | 45.7% | 18 | 51.4% |
| | Proteína C Reactiva | 0 | 0% | 7 | 20% | 28 | 80% |
| FUNCIÓN HEPÁTICA | AST | 0 | 0% | 27 | 77.1% | 8 | 22.9% |
| | ALT | 7 | 20% | 25 | 71.4% | 3 | 8.6% |
| DESHIDROGENASA LÁCTICA | | 0 | 0% | 23 | 65.7% | 12 | 34.3% |
| FOSFATASA ALCALINA | | 2 | 5.7% | 30 | 85.7% | 3 | 8.6% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Cuadro 9. Estudios gabinete pacientes Linfoma Hodgkin

| MÉTODO | | POSITIVO | | NEGATIVO | |
|---------------------|------------|----------|-------|----------|-------|
| BIOPSIA MÉDULA ÓSEA | | 16 | 45.7% | 19 | 54.3% |
| RADIOGRAFÍA TÓRAX | | 10 | 28.6% | 25 | 71.4% |
| TAC CUELLO | | 15 | 42.9% | 20 | 57.1% |
| TAC TÓRAX | MEDIASTINO | 18 | 51.4% | 12 | 34.3% |
| | PULMÓN | 5 | 14.3% | 12 | 34.3% |
| TAC ABDOMEN | | 26 | 74.3% | 9 | 25.7% |

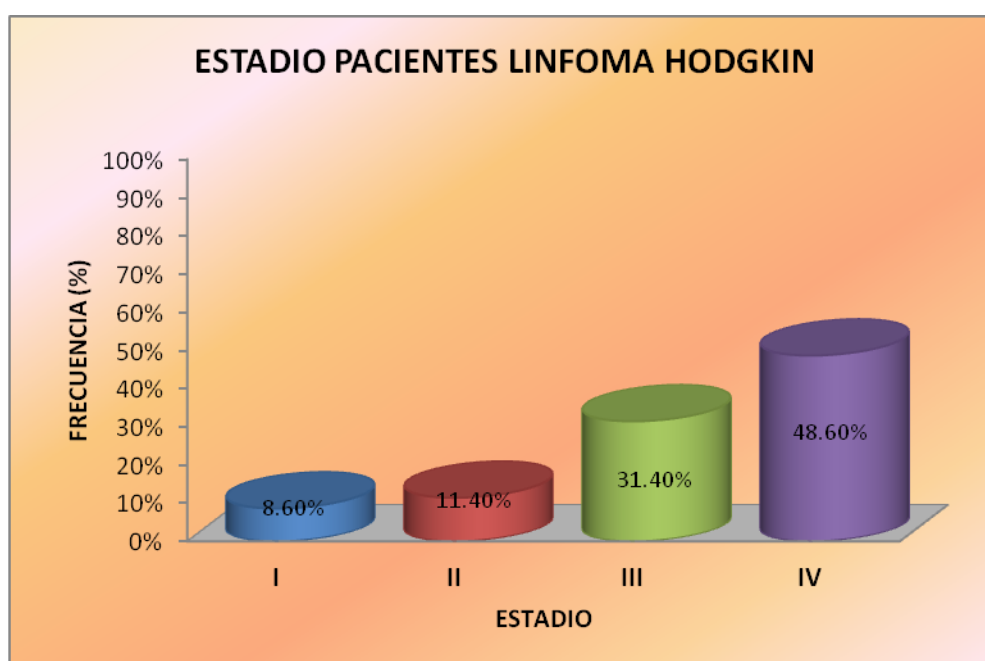
Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Cuadro 10. Estadio pacientes Linfoma Hodgkin

| ESTADIO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|---------|------------|------------|
| I | 3 | 8.6% |
| II | 4 | 11.4% |
| III | 11 | 31.4% |
| IV | 17 | 48.6% |
| TOTAL | 35 | 100% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 6. Estadio pacientes Linfoma Hodgkin



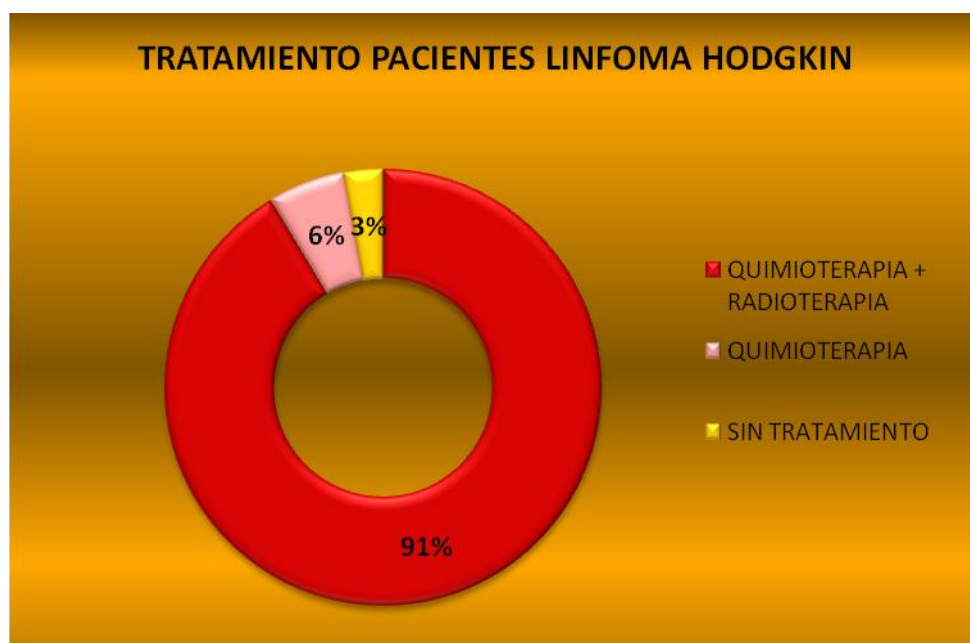
Fuente: Cuadro 10

Cuadro 11. Tratamiento pacientes Linfoma Hodgkin

| MODALIDAD TERAPÉUTICA | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|---------------------------------|------------|------------|
| QUIMIOTERAPIA | 3 | 8.6% |
| QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA | 32 | 91.4% |
| TOTAL | 35 | 100% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 7. Tratamiento pacientes Linfoma Hodgkin



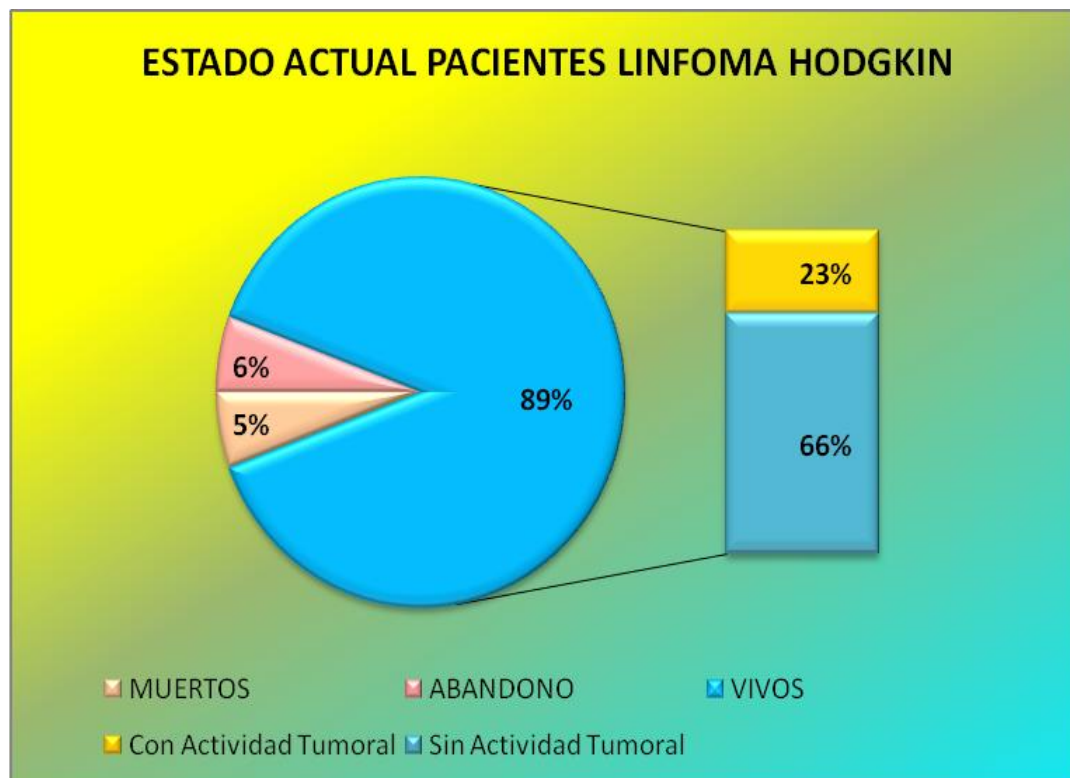
Fuente: Cuadro 11

Cuadro 12. Estado actual pacientes Linfoma Hodgkin

| ESTADO | | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|--------------------------------|-----------------------|------------|------------|
| VIVO | Con Actividad Tumoral | 8 | 22.9% |
| | Sin Actividad Tumoral | 23 | 65.7% |
| MUERTO CON ACTIVIDAD TUMORAL | | 2 | 5.7% |
| ABANDONO CON ACTIVIDAD TUMORAL | | 2 | 5.7% |
| TOTAL | | 35 | 100% |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 8. Estado actual pacientes Linfoma Hodgkin



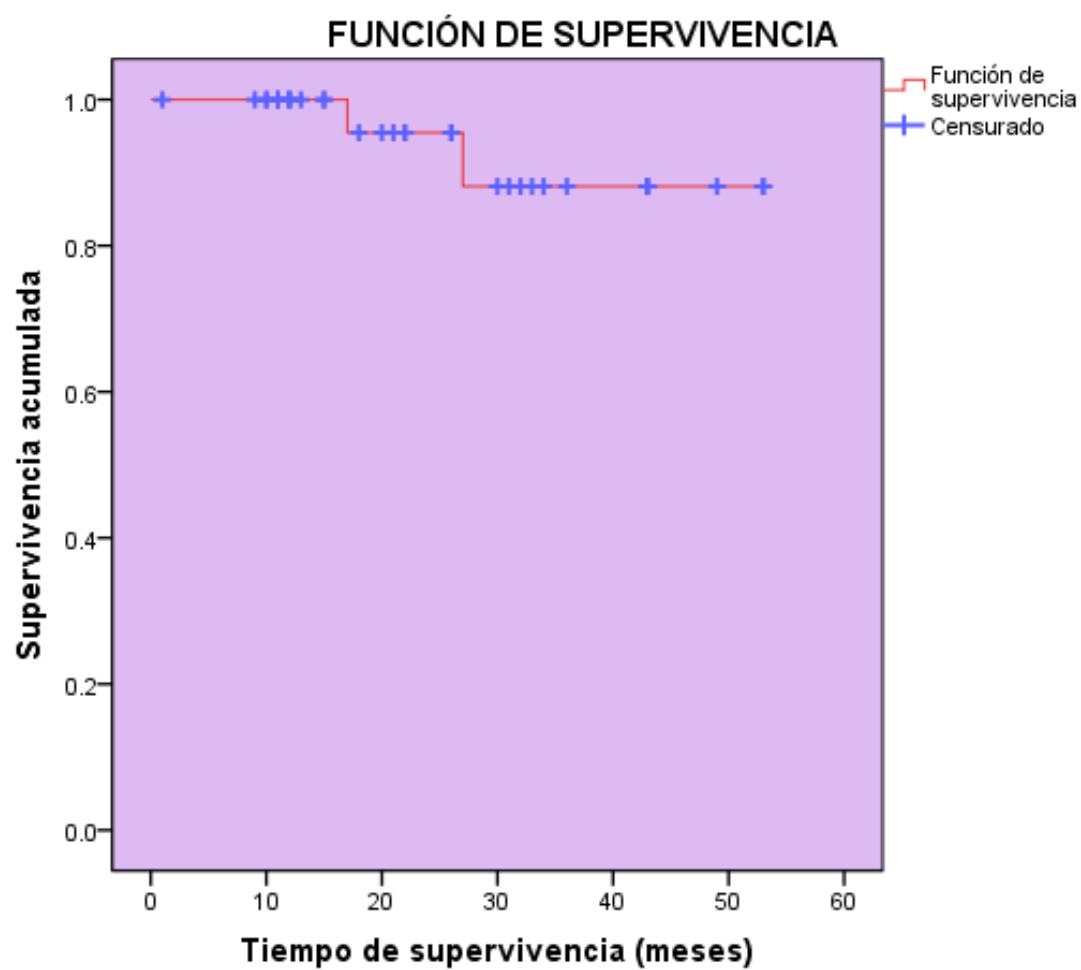
Fuente: Cuadro 13

Cuadro 13. Supervivencia pacientes Linfoma Hodgkin

| No. Total | No. Eventos | Censurado | | Media | | | |
|-----------|-------------|-----------|------------|------------|--------------|----------------------------|-----------------|
| 35 | 2 | No. | Porcentaje | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza 95% | |
| | | | | | | Límite Inferior | Límite Superior |
| | | 33 | 94.3% | 49.45 | 2.37 | 44.798 | 54.111 |

Fuente: Archivo Clínico del Hospital para el Niño. Hoja de recolección de datos. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

Gráfica 9. Supervivencia pacientes Linfoma Hodgkin



Fuente: Cuadro 14

DISCUSIÓN

Los linfomas en edad pediátrica constituyen la tercera entidad neoplásica maligna más frecuente, según lo reportado por Vargas-Olaya⁴² en estudios multicéntricos. En el presente trabajo se expone el manejo y tratamiento en pacientes con Linfoma Hodgkin que brinda una de las principales instituciones de salud en el estado de México a éste grupo de población, con un seguimiento que abarca un periodo de 6 años.

En este estudio se pudo observar que la tendencia general de las características de la enfermedad son similares a las anotadas en la literatura mundial, mencionadas por Pizzo². A pesar de que es un estudio limitado, ya que se realizó en un pequeño grupo de pacientes, la información que de él se deriva, es notable y valiosa.

Según Harris¹², la histología más frecuente presente en pacientes con Linfoma Hodgkin es del tipo Esclerosis Nodular en un 85% de los casos, encontrando un predominio del 60% en nuestra población de estudio.

En el instante del diagnóstico se llevaron a cabo estudios de laboratorio, a partir de los cuales se extrajeron los resultados más representativos para llevar a cabo el análisis en relación de éstos con el curso de la enfermedad.

La supervivencia en Linfoma Hodgkin se ve afectada básicamente por factores que pueden determinar la evolución final de la enfermedad, la presencia o ausencia de éstos nos ayudan a establecer el pronóstico. Uno de los factores más relevantes es el Estadio, que de acuerdo con estudios multicéntricos reportados por Smith y Olaya^{40,42}, el peor pronóstico son los pacientes en Estadio IV, mismo que presentó una predominancia en 17 pacientes en nuestro estudio de los cuales 4 persisten con actividad tumoral al momento del corte del estudio.

Otro de los factores pronósticos sobresalientes de estudio es el tratamiento; los actuales protocolos de manejo según Thomson²⁷, están dirigidos a disminuir la intensidad de la quimioterapia de combinación y extender el campo de

radiación y la dosis con la intención de minimizar los efectos adversos tardíos de éstos. Al 97.1% de nuestra población se le brindó el protocolo de tratamiento indicado, destacando la presencia de recaída en 1 paciente el cual se reevalúa y reingresa en etapa avanzada; y la presencia de radioepitelitis en 1 de los casos.

Vargas-Olaya⁴² menciona como resultado de un estudio multicéntrico una supervivencia libre de evento en pacientes con remisión completa, a los cinco años del 100% y en un 98% con remisión parcial; lo que traduce que la Enfermedad de Hodgkin es una patología de excelente pronóstico y con mayor porcentaje de vida dentro del grupo de los tumores sólidos. Nuestra casuística comprende el seguimiento de 35 pacientes durante un periodo de 5 años, obteniendo una supervivencia libre de evento del 94.3% y aunque el lograr la sobrevida más prolongada es un indicador de buen resultado en el niño con cáncer, en el caso de la Enfermedad de Hodgkin es un ejemplo claro de ello, y los resultados obtenidos con el protocolo de diagnóstico y tratamiento aplicado en este grupo de pacientes, pudiera ser una opción de manejo a seguir en el futuro. Necesariamente se requieren reevaluaciones y un seguimiento a largo plazo y un mayor número de pacientes, para conclusiones más definitivas.

CONCLUSIONES

La importancia del estudio sobre el curso clínico y pronóstico de los pacientes con Linfoma Hodgkin reside en la necesidad de reconocer los datos clínicos y paraclínicos del paciente afectado, lo que permite realizar un diagnóstico temprano y así poder ofrecer un tratamiento específico oportuno, extendiendo la sobrevida del paciente, y más importante aún, mejorando su calidad de vida.

Se llevó a cabo el seguimiento de 35 pacientes con Linfoma Hodgkin en un periodo tiempo de 6 años.

Se observó una distribución variada con respecto al lugar de procedencia de los pacientes en el Estado de México, destacando la presencia de 2 de ellos originarios del Estado de Michoacán.

La variedad histológica más frecuente fue Esclerosis Nodular.

Se obtuvo predominio de pacientes en Estadio IV de la enfermedad.

La supervivencia de pacientes libres de evento fue de 94.3%, con 2 pacientes fallecidos y 2 con abandono.

RECOMENDACIONES

Continuar con el seguimiento de los pacientes con Linfoma Hodgkin incluidos en el presente estudio para ampliar el tiempo de análisis de la supervivencia de los mismos.

Desarrollar una metodología integral que permita formar personal capacitado en la detección oportuna de Linfomas en pacientes pediátricos con el objetivo de disminuir la mortalidad, evitar un tratamiento exhaustivo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Ampliar el campo de estudio de los pacientes con Linfoma Hodgkin, abarcando otros hospitales en el Estado de México.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Sierrasesúmaga,L; Antillón, F; Bernaola, E; Patiño, A; San Julián, M. Tratado de Oncología Pediátrica. Pearson Educación, Madrid 2007: p. 366-399.
- 2.-Pizzo, Ph, Poplack D. "Pediatric Oncology Principles and Practice" J.B. Lippincott Company; Philadelphia, 2004: p. 637-660.
- 3.-Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, et al.: Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 12 (8): 1272-6, 2008.
- 4.-Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, et al.: The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. *Virchows Arch* 449 (3): 315-9, 2006.
- 5.-Makar RR, Saji T, Junaid TA: Epstein-Barr virus expression in Hodgkin's lymphoma in Kuwait. *Pathol Oncol Res* 9 (3): 159-65, 2003.
- 6.-Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, et al.: Expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 9 (6): 2114-20, 2006.
- 7.-Claviez A, Tiemann M, Lüders H, et al.: Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23 (18): 4048-56, 2005.
- 8.-Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, et al.: Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 118 (8): 1853-61, 2006.
- 9.-Mathas S: The pathogenesis of classical Hodgkin's lymphoma: a model for B-cell plasticity. *Hematol Oncol Clin North Am* 21 (5): 787-804, 2007.
- 10.-Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99 (1): 139-41, 1997.

- 11.-Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al.: European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96 (5): 1889-99, 2003.
- 12.-Harris NL: Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics* 36 (3): 220-32, 2006.
- 13.- Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al.: Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 97 (2): 496-501, 2004.
- 14.- Boudová L, Torlakovic E, Delabie J, et al.: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood* 102 (10): 3753-8, 2008.
- 15.- Kraus MD, Haley J: Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: the use of bcl-6 and CD57 in diagnosis and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 24 (8): 1068-78, 2007.
- 16.- Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, et al.: Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol* 138 (6): 761-8, 2007.
- 17.-Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al.: Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma- experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 110 (1): 179-85, 2007.
- 18.- Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al.: Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 91 (2): 302-10, 2004.

- 19.- Friedberg JW, Canellos GP, Neuberg D, et al.: A prospective, blinded comparison of positron emission tomography (PET) with gallium/SPECT scintigraphy in the staging and follow-up of patients (pts) with de novo Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 42 (Suppl 1): P-123, 64, 2003.
- 20.- Furth C, Denecke T, Steffen I, et al.: Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 28 (8): 501-12, 2009.
- 21.- Simpson CD, Gao J, Fernandez CV, et al.: Routine bone marrow examination in the initial evaluation of paediatric Hodgkin lymphoma: the Canadian perspective. *Br J Haematol* 141 (6): 820-6, 2008.
- 22.- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31 (11): 1860-1, 1991.
- 23.- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7 (11): 1630-6, 2008.
- 24.- Schwartz CL: The management of Hodgkin disease in the young child. *Curr Opin Pediatr* 15 (1): 10-6, 2003.
- 25.- Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al.: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 334 (12): 745-51, 2006.
- 26.- Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT: Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 11 (7): 1208-15, 2003.
- 27.- Thomson AB, Wallace WH: Treatment of paediatric Hodgkin's disease. a balance of risks. *Eur J Cancer* 38 (4): 468-77, 2011.
- 28.- Hudson MM, Donaldson SS: Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 36 (3): 313-23, 2009.
- 29.- Oberlin O: Present and future strategies of treatment in childhood Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 7 (Suppl 4): 73-8, 2006.

- 30.- Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al.: Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322 (1): 7-13, 2001.
- 31.-Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al.: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20 (18): 3765-71, 2008.
- 32.- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al.: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28 (23): 3680-6, 2010.
- 33.- Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al.: Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 25 (3): 332-7, 2007.
- 34.- Hudson MM, Krasin M, Link MP, et al.: Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 22 (22): 4541-50, 2004.
- 35.- Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al.: Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (5): 1209-18, 2001.
- 36.- Hudson M, Constone LS: Hodgkin's disease. In: Halperin EC, Constone LS, Tarbell NJ, et al.: *Pediatric Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 223-60. 2006
- 37.- Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al.: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (5): 1209-18, 2007.
- 38.- Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al.: Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 215 (3): 139-45, 2008.

- 39.- Metzger ML, Castellino SM, Hudson MM, et al.: Effect of race on the outcome of pediatric patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26 (8): 1282-8, 2008.
- 40.- Smith RS, Chen Q, Hudson M, et al.: Prognostic factors in pediatric Hodgkin's disease. [Abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (3 Suppl 1): 119, 2007.
- 41.- Carde P, Koscielny S, Franklin J, et al.: Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann Oncol* 13 (Suppl 1): 86-91, 2009.
- 42.- Olaya VA, Velasco HL, Rivera LK, Suastegui F. Zarco A. Evaluación del tratamiento con VAMP más radioterapia a campos involucrados, en pacientes pediátricos mexicanos con estadio temprano de linfoma de Hodgkin. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Mexico,D.F, 2009.

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS CURSO CLÍNICO, PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN

1. N° Expediente: _____
2. Nombre: _____
3. Edad: _____ meses
4. Género: _____ (0= masculino 1= femenino)
5. Procedencia: _____

I. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA: _____

(1=Predominio Linfocitario 2=Celularidad Mixta 3=Depleción Linfocitaria 4=Esclerosis Nodular)

II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS (0=no 1=si)

1. Tiempo Evolución: _____ días
2. Síntomas B: _____ (a=fiebre b=diaforesis c=p.peso)
3. Síndrome Anémico: _____
4. Síndrome Infiltrativo: _____ (a=hepatomegalia b=esplenomegalia)
5. Sitio primario: _____ (a=cervical b=axilar c=inguinal)
6. Síntomas Respiratorios: _____
7. Dolor óseo: _____

III. LABORATORIO

1. Biometría Hemática
 - a. Hb _____ gr/dl
 - b. Leucocitos _____ mm³
 - c. Plaquetas _____
2. Pruebas Función Hepática
 - a. DHL _____
 - b. F.Alcalina _____
 - c. AST _____
 - d. ALT _____
3. Reactantes Fase Aguda
 - a. VSG _____
 - b. PCR _____

IV. DIAGNÓSTICO (0=negativo 1= positivo)

1. Biopsia
 - a. Ganglionar _____
 - b. Médula Osea _____
2. Radiografía Tórax _____
3. TAC Tórax
 - a. Mediastino _____
 - b. Pulmón _____
4. TAC Abdomino-pélvica
 - a. Hígado _____
 - b. Bazo _____
 - c. Paraaórtico _____
 - d. Paracavales _____
 - e. Iliacos _____

5. Otros: _____ (1= PET 2= Gammagrama)

v. ESTADIO _____ (1=I 2=II 3=III 4=IV)

VI. TRATAMIENTO _____ (1= quimioterapia 2=Radioterapia 3= Combinada)

VII. ESTADO ACTUAL

- a. Tiempo supervivencia: _____ meses
- b. Estado actual: _____ (1= VSA 2= VCA 3= ASA 4= ACA 5=MSA 6=MCA)
- c. Defunción: _____ (0= No 1=Si)